Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.A. Kühn

VERGLEICH DER WIRKSAMKEIT ZWEIER GASTRALER VAGOLYTIKA, UNTERSUCHT IM PENTAGASTRINTEST

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Klaus Dietz
aus Waldkirchen

Würzburg, den 9. Juli 1980

1981

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. H.A. Kühn

VERGLEICH DER WIRKSAMKEIT ZWEIER GASTRALER VAGOLYTIKA, UNTERSUCHT IM PENTAGASTRINTEST

Inaugural-Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Klaus Dietz
aus Waldkirchen

Würzburg, den 9. Juli 1980

Referent:	Prof. Dr. L. Maiwald
Korreferent:	Prof. Dr. K. Kochsiek
Dekan:	Prof. Dr. K. H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 2. 1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	ALLGEMEINER TEIL	2
	1. Grundlagen der Magenarbeit	2
	A. Motilität, Durchblutung, Sekretion	2
	B. Magen und vegetative Steuerung	6
	2. Vagolytika, insbesondere Atropin- und Hyoscyamin-präparate, und ihre Wirkmöglichkeiten auf die Magenfunktion	7
	3. Grundlagen der allgemeinen konservativen Therapie von Magenfunktionsstörungen	8
III.	FRAGESTELLUNG	12
IV.	PATIENTENGUT, UNTERSUCHUNGSVERFAHREN, ART DER AUSWERTUNG	13
V.	ERGEBNISSE	22
	1. Ergebnis der Gruppenuntersuchung	23
	2. Zusammenfassung des Ergebnisses	25
VI.	DISKUSSION	26
	1. Diskussion der Methode	26
	2. Diskussion der Befunde	27
	3. Praktische Bedeutung der erhaltenen Befunde	28
VII.	ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG	29
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	I - VII

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543520_0038

I. EINLEITUNG

Vagolytisch wirksame Substanzen bilden immer noch eine der wichtigsten Grundlagen der konservativen Magenbehandlung. Leider haften den meisten Präparaten Nebenwirkungen an (Trockenheit des Mundes, Einfluß auf den Tränenstrom bei Glaukomneigung, Verstärkung einer Neigung zu Pylorospasmus und eines Spasmus der Blasenschließmuskulatur), weshalb die allgemeine Anwendung begrenzt bleiben muß.

In der vorliegenden Arbeit wird ein bekanntes, insbesondere bei funktionellen Beschwerden gut wirksames Vagolytikum mit einer Neuentwicklung verglichen, welche nachweisbar weniger Allgemeinerscheinungen verursacht, für welches aber noch nicht geklärt ist, ob es die Säureproduktion meßbar beeinflußt.

II. ALLGEMEINER TEIL

1. Grundlagen der Magenarbeit

A. Motilität, Durchblutung, Sekretion

Der Magen als am weitesten oralwärts gelegenes Organ des Verdauungstraktes erfüllt zunächst eine Reservoirfunktion. Zunehmende Füllung des Magens erhöht den Basisdruck nicht wesentlich, da sich der Tonus der Muskulatur dem Volumen des Inhalts anpaßt (1).

Hingegen ist die Menge des mittels peristaltischer Wellen aus dem Antrumbereich in das Bulbus duodeni Entleerten nach THOMAS der Füllung des Magens proportional (2). Dabei wird flüssiger Inhalt rascher entleert als fester, hemmend auf die Entleerung wirken hohe Wasserstoffionen-Konzentrationen, Fette, Fettsäuren sowie osmotische Hypotonie oder Hypertonie.

Die Innervation des Magens vollzieht sich über das Gangliennetz des Plexus myentericus, gelegen zwischen den beiden Schichten der Muskularis. Cardia und Pylorus haben besondere Ganglienzellen, die mit dem ZNS über den N. Vagus und den N. Splanchnikus in Verbindung stehen, wobei anregende Impulse über den ersteren und hemmende über den letzteren vermittelt werden (3).

Für hauptsächlich nerval gesteuert hält man auch die psychische Hemmung der Motorik, allerdings kann auch auf humoralem Weg (z.B. Adrenalin) eine geringfügige Beeinflussung stattfinden.

Eine wesentlich bedeutendere Rolle in der humoralen Beeinflussung der Magenmotilität hat das vom Dünndarm freigesetzte Enterogastrone, das neben der Sekretion auch Tonus und Peristaltik des Magens beeinflußt und von dem ANDERSSON annimmt, es sei nur einer von mehreren artverwandten Wirkstoffen, die im Duodenum und oberen Jejunum auf bestimmte Reize wie Fett und Fettsäuren hin freigesetzt werden und auf humoralem Weg den Magen in seiner Funktion inhibitorisch beeinflussen (4).

Zusätzlich gehemmt wird die Magenmotilität durch einen inhibitorischen enterogastralen Reflex, der nach Vagotomie erlischt (1).

Einschränkungen der Durchblutung des Magens und insbesondere seiner Schleimhaut werden seit VIRCHOW immer wieder als Ursache für die Entstehung des peptischen Ulcus diskutiert und sind bis heute nicht eindeutig geklärt. Beweiskräftige Aussagen über Zusammenhänge zwischen Durchblutung und Sekretion des Magens sind erst seit der Einführung zweier neuer Untersuchungsmethoden möglich. Es sind dies die Aminopyrinclearance im Tierversuch nach JACOBSON (5) und die Heat-Clearance nach DEMLING (6) beim Menschen.

So ergaben simultane Messungen mit der Wärmeleitsonde nach Pentagastrinstimulation zwar einen gleichsinnigen Anstieg der Durchblutung in Antrum und Korpus, jedoch war der Anstieg der Durchblutung im Korpus singnifikant höher als der im Antrum. Eine gesetzmäßige Parallelität zwischen Säuresekretion und Durchblutung konnte bislang noch nicht nachgewiesen werden.

Die sekretorische Leistung des Magens, insbesondere die Produktion von Salzsäure, wird nach DEMLING in drei Phasen gesteuert, die sich teilweise aufgrund gleicher Wirkmechanismen überlappen.

In der kephalen bzw. psychischen Phase erfolgt die Stimulation der säurebildenden Zellen der Magenschleimhaut, also der Belegzellen, unter dem Einfluß des ZNS. Auslösereize können realer optischer, sensorischer oder akustischer Natur sein oder auch in irreal-illusionistischen cerebralen Vorgängen ihr Äquivalent haben. Über den N. Vagus und damit über die Freisetzung von Azetylcholin als seiner prae- und postganglionären Transmittersubstanz erfolgt dann nicht nur eine Stimulierung der Parietalzellen, sondern auch der gastrinbildenden Zellen des Antrum.

Dieser direkte vagale Auslösemechanismus ist seit den Versuchen von PAWLOW bekannt. Er ist geknüpft an die intakte Versorgung des Magens und erlischt

beispielsweise nach Vagotomie. Als positiver Beweis konnte durch elektrische Reizung des Vagus ein paralleler Anstieg der Mucosadurchblutung und der Säuresekretion beobachtet werden (11).

Als zweite Phase der Steuerung der Magensäureproduktion gilt die gastrale Phase. Die im Fundus gelegenen Belegzellen, deren Zahl nach MAIWALD genetisch determiniert ist (12), produzieren die freie Salzsäure mit einem maximalen pH-Wert von 0,8 - 1,0. Ein säurestimulierendes Hormon der Antrumschleimhaut wurde erstmals 1905 postuliert. Das von EDKINS als Gastrin bezeichnete Hormon wurde 1961 von GREGORY und TRACY isoliert und dargestellt (9, 10). Den vielen in der Zwischenzeit dargestellten Gastrinen ist gemeinsam die Peptidstruktur und das Vorhandensein eines Tetrapeptids am C-terminalen Molekülende (8).

Das zur Magenfunktionsdiagnostik verwandte Pentagastrin enthält neben dem C-terminalen Tetrapeptid aus Tryptophan, Methionin, Asparagin und Phenylalanin-NH_2 zur Molekülstabilisierung ein Alaninanalogon (13).

Die wichtigsten Gastrine des Menschen, nach DEMLING das Gastrin I und Gastrin II, unterscheiden sich nur durch eine zusätzliche Tyrosulfatgruppe im Gastrin-II-Molekül (7). Beide Gastrinarten konnten aus der Antrumschleimhaut isoliert werden, ihre Bestimmung erfolgt heute radioimmunologisch (14).

Die das Gastrin produzierenden sog. G-Zellen sind im Mittelteil der Antrumdrüsen lokalisiert. Freigesetzt wird das Gastrin durch Azetylcholin, dieses wird seinerseits liberiert in der kephalen Phase durch zentralen Vagusreiz, durch Dehnung des Korpus über afferente Fasern in der vagovagalen Phase sowie in der lokal-antralen Phase bei spezifischen Reizen wie Dehnung des Antrums oder Kontakt der Antrumschleimhaut wie Aminosäuren oder Alkohol (15). Transportiert wird das Gastrin entsprechend seiner Eigenschaft als Hormon vor allem auf dem Blutweg zu den Belegzellen des Magens (16). Bei der hierbei erfolgenden Leberpassage konnte keine wesentliche Inaktivierung festgestellt werden (17).

An seinem Wirkort, der Magenschleimhaut, bewirkt Gastrin eine Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen. Nach Interaktion des Histamins mit den H_2-Rezeptoren der Parietalzellen kommt es zur Produktion von Salzsäure. Neben dieser Hauptwirkung auf die Säurestimulation des Magens stimuliert Gastrin ebenfalls die Motorik des Verdauungstrakts, ferner die Sekretion von Pankreas, Leber und Dünndarm. Entsprechend diesen Wirkungsweisen steigert Gastrin die viszerale Durchblutung und wirkt erschlaffend auf den Sphinkter Oddi.

Neben Gastrin setzen auch Insulin und Parasympathikomimetika in der Corpusmukosa Histamin frei (18). Dieses reagiert mit den H_2-Rezeptoren der Belegzellen, es resultiert die Produktion von Salzsäure. Neben den Histaminrezeptoren wird auch über das Vorhandensein von Gastrin- und Azetylcholinrezeptoren diskutiert (19).
Die wichtigste Rolle bei diesem "3-Rezeptoren-Modell" spielen sicherlich die Histaminrezeptoren, führt doch die Applikation von H_2-Rezeptorenantagonisten auch zu einer Hemmung der vagal- und gastrinstimulierten Säuresekretion (20).
Die intestinale Phase gilt als die dritte der Säureproduktionssteuerung. Ein enterogenes Gastrin stimuliert nach DEMLING - ebenfalls auf humoralem Weg - die Parietalzellen (7).
Nach dem Übertritt des sauren Chymus ins Duodenum und seinem Kontakt mit der Schleimhaut werden Enzyme frei, die hauptsächlich die Sekretion von Galle bzw. Pankreas steuern, jedoch auch auf die Funktion der Parietalzellen Wirkung ausüben (12).

Das Sekretin hemmt die Bildung von Salzsäure direkt, und zwar durch nichtkompetitive Hemmung der Pentagastrin-stimulierten Säurebildung, es fördert hingegen die Freisetzung von Magenpepsin (21). Pankreozymin wirkt hemmend auf die gastrale und intestinale Phase der Magensekretion, ähnlich wie das Cholezystokinin, während Enterogastrone die Sekretion von Salzsäure, Pepsin und die Magenmotorik hemmt.

B. Magen und vegetative Steuerung

Als die Nervengeflechte des Magens sind der Plexus gastricus anterior und posterior bekannt. Diese enthalten Fasern aus beiden Antagonisten des autonomen Nervensystems: sympathische Fasern aus dem Plexus coeliacus und parasympathische der Nervi vagi, die über den Plexus oesophageus und die Trunci vagales zum Magen gelangen (22). Das intramural gelegene Nervensystem des Plexus myentericus (AUERBACH) und des Plexus submucosus (MEISSNER) wird aus beiden Plexus gastrici versorgt. Es steht sowohl miteinander als auch mit sympathischen Fasern in Verbindung (23).

Parasympathische postganglionäre Fasern gelangen bis zu den Haupt-, Beleg- und Nebenzellen der Magenschleimhaut wie auch zu den G-Zellen des Antrums, adrenerge Fasern ziehen bis zur Basalseite der Epithelzellen der Magenschleimhaut und umgeben ferner insbesondere die submucösen Arteriolen.

Unter Zusammenfassung bereits dargestellter Sachverhalte zeigen sich seitens des Parasympathikus folgende Wirkungen auf die Magenfunktion:

1. In der kephalen Phase wird über den Vagusnerv als gemeinsames Endstück der nervösen Übertragung die Produktion von Säure und Pepsinogen ausgelöst, und zwar über die postganglionären Fasern im Plexus myentericus. Auch die Schleimabsonderung steigt mit Zunahme des gesamten Sekretvolumens um das 8 bis 10-fache an (24).

2. Auch in der gastrischen Phase wird die Sekretion durch vagale Reflexantworten mitunterhalten, jedoch spielen hier auch lokale Reize wie auch die humorale Beeinflussung über das Gastrin eine Rolle (15).

3. In der intestinalen Phase ist der Parasympathikus nur noch über seine Transmittersubstanz, das Acetylcholin, bedeutsam, insbesondere bei der Gastrinliberation.

Der Sympathikus ist auch am Magen Antagonist des Vagusnervs. Der säuresekretionshemmende Effekt von subcutan appliziertem Noradrenalin ist seit den Untersuchungen von MOLL und FLINT 1928 bekannt (25). Neuere Untersuchungen ermöglichen die Schlußfolgerung, daß Noradrenalin über eine Durchblutungsminderung der Mucosa zu einer verminderten Sekretion führt (26). Andererseits hat eine Stimulation parasympathischer Fasern nicht nur eine Erhöhung der gesamten Magendurchblutung, sondern auch eine Vergrößerung der Schleimhautdurchblutung zur Folge (27, 28). Die Motorik des Magens wird durch sympathische Reizung gehemmt und durch parasympathische verstärkt, Frequenz und Ausbreitungsgeschwindigkeit der Kontraktionen jedoch sind von anderen Faktoren abhängig, in erster Linie von Zusammensetzung und Menge des ins Duodenum transportierten Mageninhalts (24).

2. Vagolytika, insbesondere Atropin- und Hyoscyaminpräparate, und ihre Wirkmöglichkeiten auf die Magenfunktion

Parasympatholytika antagonisieren die Muskarinwirkung des Azetylcholins, indem sie dieses kompetitiv von den parasympathischen Rezeptoren verdrängen (29).

An den verschiedenen Organen treten durch Gabe von Parasympatholytika folgende Wirkungen auf:

1. Tränen-, Speichel-, Schweißsekretion sowie die Sekretion der Drüsen des Verdauungstraktes nehmen ab, ebenso die Schleimbildung der oberen und unteren Luftwege.

2. Die Pupillen werden durch Lähmung des Musculus sphinkter pupillae erweitert, mögliche Folgen sind Photophobie sowie Glaukomanfall durch Abflußbehinderung des Kammerwassers (30). Zusätzlich ist am Auge die Akkomodation aufgrund einer Lähmung des Musculus ciliaris gestört.

3. Es erschlafft die glatte Muskulatur der Bronchien, des Magen-Darmkanals, der Gallenwege und der Harnblase.

4. Die Herzfrequenz wird beschleunigt, v.a. nach höheren Dosen. Zentrale Wirkungen besitzen nur Parasympatholytika mit tertiärem Stickstoff, die die Bluthirnschranke überwinden können. In einer klinisch-experimentellen Untersuchung über die Wirkung anticholinergischer Substanzen auf die Magenfunktion, unter ihnen Atropin und das Hyoscyaminderivat Buscopan, konnte WOLF 1962 folgendes nachweisen:

a) Mit therapeutischen Dosen anticholinergischer Substanzen wird das Sekretionsvolumen deutlich gesenkt, die Titrationsazidität jedoch nur unsicher beeinflußt.

b) Im Mechanogramm konnte hingegen nachgewiesen werden, daß die applizierten Anticholinergika Hypermotilität und Dysmotorik sicher objektivierbar beseitigen im Sinne einer Spasmolyse (31). HENNING räumt in einer späteren Untersuchung den neueren Anticholinergika eine größere Magenselektivität im Vergleich zum Atropin ein, gleichbedeutend mit geringeren systemischen Nebenwirkungen (32). Die Wirksamkeit auch neuerer Entwicklungen wie Propantheline, Glykopyrrolate und Oxyphencyclimine besteht darin, daß angesichts des geringeren Sekretvolumens die Neutralisierung durch Antazida und Nahrung leichter vor sicht geht. Derselbe Autor meint, daß bei langdauernder Applikation über Jahre hinaus durch eine protrahierte Unterdrückung des Vaguseinflusses auch eine Verminderung der Belegzellzahl zu erwarten sei (32). Diese Vorstellung konnte durch spätere Untersuchungen nicht bestätigt werden (33, 34).

3. Grundlagen der allgemeinen konservativen Therpaie mit Magenfunktionsstörungen

Die Voraussetzung für die Bildung peptischer Läsionen beim Magen- wie beim Duodenalulkus ist ein Mißverhältnis zwischen der Konzentration von Säure und Pepsin einerseits und den Schutzmechanismen der Schleimhaut andererseits (35).

Der von DAVENPORT erarbeitete Begriff der Magenschleimhautschranke umschreibt die Eigenschaft der intakten Magenschleimhaut, den schnellen Durchtritt von Wasserstoffionen vom Magenlumen ins Interstitium ebenso zu verhindern wie die gegenläufige Bewegung von Natriumionen. Die Magenschleimhautschranke wird dargestellt durch die apikale Plasmamembran der oberflächlichen Epithelzellen und die enge Verbindung zwischen benachbarten Zellen (24). Für fettlösliche Verbindungen jeglicher Größe ist diese Membran hingegen leicht permeabel. Durch aliphatische Säuren wie Essigsäure wird demzufolge die Magenschleimhaut durch Erschöpfung der Pufferkapazität rascher geschädigt als etwa durch Salzsäure. Andere schleimhautschädigende Substanzen sind Detergentien wie Gallensalze, Alkohol oder auch Medikamente wie Salizylsäure.

Die weitere Pathophysiologie der Schädigung der Schleimhautschranke führt nach Eindringen von Wasserstoffionen in die Schleimhaut über die Freisetzung von Histamin aus den geschädigten Zellen zu vermehrter Säuresekretion, Vasodilatation und vermehrter Permeabilität der Gefäßwände für Proteine. Es resultiert ein Übertritt von Natrium, Kalium und Eiweiß ins Magenlumen. Über Läsionen der Kapillaren kann es zu Blutungen kommen. Läsionen der Schleimhaut sind normalerweise reversibel, die Zeit bis zur Wiederherstellung hängt vom Ausmaß der Schädigung ab (24).

Diesen pathophysiologischen Grundlagen entsprechend leitet sich die Verwendung von Pharmaka in der konservativen Therapie bei der Behandlung von Erkrankungen des oberen Magen-Darmtraktes ab.

A) Antazida finden unter anderem Verwendung bei der Behandlung des peptischen Ulkus, der Refluxkrankheit und der Gastritis, und der konservativ behandelten Blutung des oberen Gastrointestinaltrakts.

Neben der erwiesenen schmerzstillenden Wirkung wird bei der "Neutralisation" des Mageninhalts durch Antazida die Gesamtmenge ebenso wie die Konzentration an Wasserstoffionen im Magensaft vermindert. Die Anhebung des intragastrischen pH-Wertes geht parallel mit der Inaktivierung des proteolytisch wirksamen

Pepsins, von dem ab einem pH von 6,0 keine peptische Aktivität mehr nachweisbar ist (36).

Das in dieser Arbeit mitverwendete Aluminiumphosphat reagiert mit Salzsäure zu Aluminiumchlorid und Phosphorsäure. Wegen seiner relativ geringen Säurebindungskapazität sind erhebliche Mengen dieser Substanz erforderlich, um eine ausreichende Säurebindung zu erreichen (35).

Bei der Behandlung des duodeno-gastralen Refluxes, einem wesentlichen pathogenetischen Faktor für die Entstehung von Ulcera, Erosionen, und, nach OTTENJANN, insbesondere der chronischen Antrumgastritis, kommen den Antazida eine primäre Bedeutung zu (37). Insbesondere aluminiumhaltige Antazida bieten hierbei gute Adsorptionsmöglichkeiten (38). Neueren Untersuchungen zufolge soll der Gallereflux auch bei der Entstehung des Streßulkus eine wesentliche Rolle spielen (39).

Der bei Antazidabehandlung beobachtete sekundäre Gastrinanstieg im Serum, der zum acid-rebound-Effekt führen kann, wird bei gastroösophagealen Refluxkrankheiten sogar als erwünscht bezeichnet, weil man hier als pathogenetische Ursache mangelhafte Stimulierung des unteren Speiseröhrensphinkter annimmt oder dessen verminderte Ansprechbarkeit auf Gastrin (40).

Bei gastralen Blutungen soll versucht werden, durch Antazidagabe den für die Blutgerinnung optimalen ph-Wert von 7 zu erreichen (41).

B) Histamin-H_2-Rezeptorenantagonisten wurden 1972 von BLACK erstmals beschrieben (42). Über kompetitive Hemmung der spezifischen Rezeptoren in der Magenschleimhaut führen diese Substanzen zur Herabsetzung der basalen wie auch der stimulierten Säuresekretion. Die Cyanoverbindung Cimetidin zeigt beim Ulcus ventriculi und duodeni signifikante Heilungsprozesse, bringt günstige Resultate bei der akuten Ulkusblutung (43) und ist das Mittel der Wahl beim ZOLLINGER-ELLISON-Syndrom (44).

C) Die Wirkungsweise der Anticholinergika wurde bereits angesprochen. IVEY hielt 1975 in einer kritischen Zusammenfassung der diesbezüglichen Literatur den therapeutischen Effekt von Parasympatholytika bei der Ulkusbehandlung für nicht gesichert (45). In neueren Untersuchungen hingegen werden die Anticholinergika sowohl bei der Therapie des Reizmagens (46) wie auch als ergänzende Medikation zum Cimetidin bei der Ulkusbehandlung gewürdigt (47).

D) Allmählich in den Vordergrund gerückt als pathogenetischer Faktor der Magenfunktionsstörungen wird die motorische Dysfunktion. Für die diesbezügliche Therapie wird von mehreren Autoren insbesondere das Metoclopramid hervorgehoben (37, 46). Über neuere Substanzgruppen wie Domperidon können noch keine endgültigen Feststellungen getroffen werden.

E) Von den Prostaglandinen ist ebenso wie vom Sekretin die inhibitorische Wirkung auf die Magensäuresekretion bekannt, es fehlen jedoch auch hier wie beim Pirenzepin langfristige klinische Erfahrungen.

III. FRAGESTELLUNG

1. Welche Unterschiede in der durchschnittlichen Produktion von Sekret, Gesamtsäure und freier Säure lassen sich nachweisen, wenn zwei gleich starke Probandengruppen nach Methanthelin- bzw. Propanthelin- und Aluminiumphosphat-Applikation im Pentagastrintest untersucht worden sind?

2. Bestehen Auswirkungen auf die Basalsekretion und auf die Lage des Konzentrationsmaximums bzw. auf die Verteilung der Sekretvolumina in den Teilfraktionen?

IV. PATIENTENGUT, UNTERSUCHUNGSVERFAHREN, ART DER AUSWERTUNG

A) Patientengut

Die Anzahl der untersuchten Patienten betrug insgesamt 60. Sie wurden in drei Gruppen unterteilt.

Die Gruppe A bestand aus 20 Patienten; davon waren 7 weiblichen und 13 männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 40,4 Jahre. 7 Patienten waren vagotomiert, 4 waren an einem Ulcus ventriculi und 3 an einem Ulcus duodeni erkrankt, 3 litten an allgemeine Magenbeschwerden, 3 wurden aus anderen Gründen untersucht, z.B. wegen einer geplanten Nierentransplantation.

Auch die Gruppe B bestand aus 20 Patienten. Davon waren 6 weiblichen und 14 männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 45,4 Jahre. 3 Patienten waren vagotomiert, 9 Patienten litten an zum Teil rezidivierenden Ulcera ventriculi und/oder duodeni, 3 an unklaren Magenbeschwerden, bei 3 Patienten war eine Hernie diagnostiziert worden, aus anderen Gründen wie Verdacht auf Malignom wurden 2 Patienten untersucht.

Die Vergleichsgruppe C bestand ebenfalls aus 20 Patienten. Davon waren 8 Frauen und 12 Männer. Das Durchschnittsalter betrug 45,6 Jahre. 3 Patienten waren vagotomiert, 2 hatten ein Ulcus duodeni, einer ein rezidivierendes Ulcus ventriculi, 4 Patienten litten an allgemeine Magenbeschwerden. Verdacht auf Ulcus ventriculi bestand bei 4 Patienten, weitere 4 hatten eine Anämie. Ein Patient litt an rezidivierendem Durchfall, einer an Adipositas.

B) Untersuchungsverfahren

Den seit mindestens acht Stunden nüchternen Patienten wurde das zu prüfende Präparat mit wenig Wasser oral verabreicht. Anschließend wurde im Sitzen eine Magensonde (K-10 Kaslow-Typ Levin der Firma Pharmaseal-AHS/International Herstal, Belgien) unter Schluckbewegungen kontinuierlich geschoben. Zum Erreichen größerer Flexibilität und Gleitfähigkeit war die Sonde vorher mit heißem Wasser bespült worden. Die Sonde wurde bis zur Markierung von 46 cm geschoben, ihre Lage im Magen gegebenenfalls durch Herausziehen korrigiert. Daraufhin kam der Patient in Linksseitenlage auf einer Untersuchungsliege zur Ruhe und die Magensonde wurde an einen Apparat Gastrovac der Firma Hitz & Co. angeschlossen, der in einem regelmäßigen Rhythmus von dreiminütigem Ansaugen und drei Minuten Pause das Sekret aus dem Magen absaugt. Nach jeweils 15 Minuten wurde die abgepumpte Menge in ein eigenes Gefäß entleert. Da dieser Vorgang insgesamt achtmal wiederholt wurde, beanspruchte der ganze Untersuchungsgang den Patienten insgesamt zwei Stunden. Nachdem die ersten zwei Fraktionen gewonnen waren, mithin also nach 30 Minuten, wurde den Patienten aller drei Gruppen Pentagastrin injiziert, und zwar subcutan am Oberarm in einer Dosierung von 6 µg pro Kilogramm Körpergewicht.

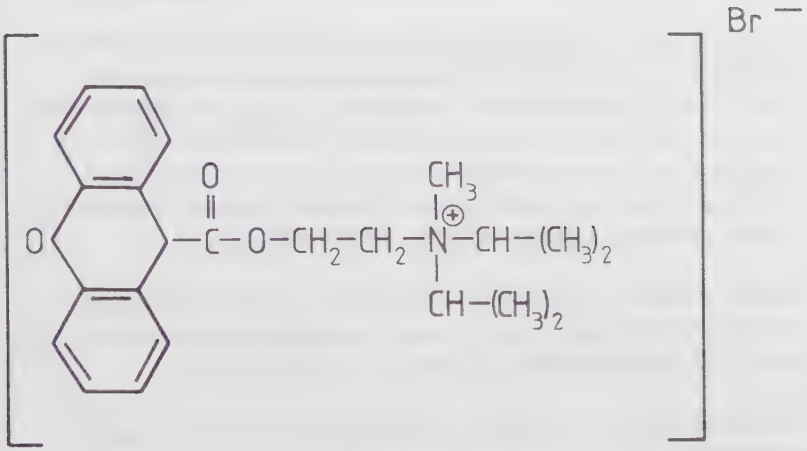
In der Gruppe A wurden noch vor Legen der Magensonde zwei Kapseln verabreicht, die jeweils 400 mg Aluminiumphosphat und 20 mg Propanthelinbromid enthielten.

Die Patienten der Gruppe B erhielten, ebenfalls vor dem Einführen der Magensonde, zwei Dragees Vagantin, was 100 mg des Wirkstoffes Methanthelinbromid entspricht.

Bei der Vergleichsgruppe C wurden abgesehen von der Säurestimulation durch Pentagastrin keine weiteren Maßnahmen ergriffen.

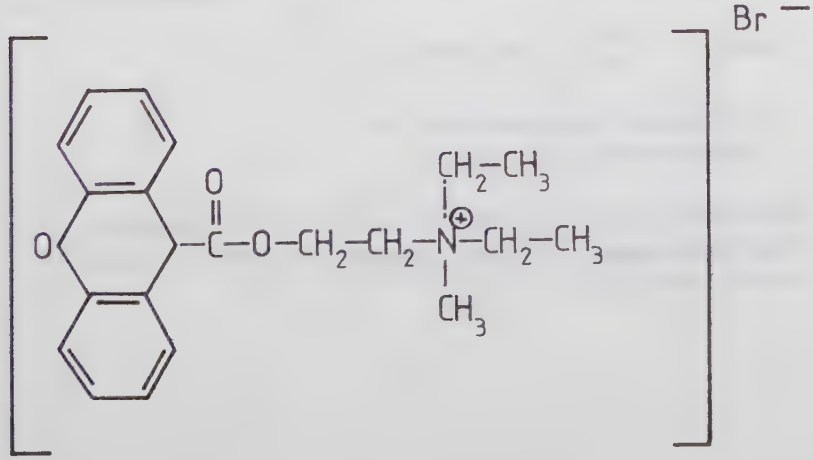
Propanthelinbromid (48)

STRUKTURFORMEL



Methanthelinbromid Vagantin^{R} (48)

STRUKTURFORMEL



Die Untersuchung am Patienten endigte mit der Gewinnung der achten und letzten Fraktion nach 120 Minuten und der Entfernung der Magensonde.

Im Labor erfolgte die weitere Bearbeitung der abgesaugten Proben. Die gewonnenen Fraktionen wurden zunächst im Meßbecher volumetrisch gemessen. Die Bestimmung von Säurekonzentration und die Berechnung der Säureleistung wurde anschließend wie folgt durchgeführt: 10 ml einer Fraktion werden mit jeweils 10 ml Aqua dest. vermischt (Mischungsverhältnis 1 : 1). Das Gemisch wurde anschließend mit je zwei Tropfen Töpferindikator und Phenolphtaleinindikator versetzt und gegen 0,1 n Natronlauge (von Merck) titriert.

Entsprechend dem Umschlagspunkt von Töpfer bei einem pH von 3,5 und von Phenolphtalein bei einem pH von 8,5 konnte die Säuresekretion bezüglich freier Säure (F.S.) und Gesamtsäure (G.S.) errechnet werden wie folgt:

Die verbrauchten ml 0,1 n NaOH, bezogen auf 100 ml Magensaft, entsprechen zahlenmäßig der Säurekonzentration in mval/l.
Säurekonzentration = x 10 mval H^+/l.

x = verbrauchte ml 0,1 n NaOH bei Titration von 10,0 ml Magensaft.

Die Säuremenge für jede Einzelfraktion, in der Zeiteinheit sezerniert, errechnet sich wie folgt:

$$\text{Säuremenge} = \frac{\text{Vol.} \quad c}{1000} \quad \text{mval/15 min.}$$

Vol. = Volumen der Magensaftproduktion in ml
c = Säurekonzentration in mval H^+/l.

Aus den Fraktionsmengen der FS I und II errechnet sich die Basalsekretion. I und II werden addiert und mit zwei multipliziert. Es resultiert die Säuresekretion in mval H^+/Std.

Die Säuresekretion als Gipfelsekretion (PAD) nach Stimulation wird wie folgt berechnet:

Die Summe der Säurewerte der beiden aufeinanderfolgenden 15-min.-Fraktionen mit der größten Säuresekretion wird mit zwei multipliziert. Es ergibt sich die PAO mit der Einheit mval H^+/Std.

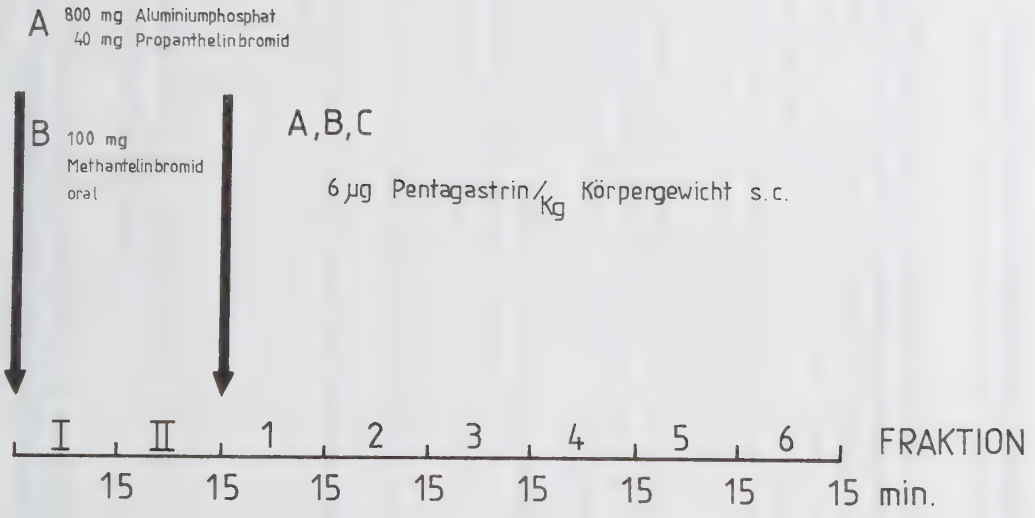

A
800 mg Aluminiumphosphat
40 mg Propanthelinbromid
B
100 mg
Methantelinbromid
oral
A,B,C
6 µg Pentagastrin/Kg Körpergewicht s.c.
I
II
1
2
3
4
5
6
FRAKTION
15
15
15
15
15
15
15
15 min.

Abb. A

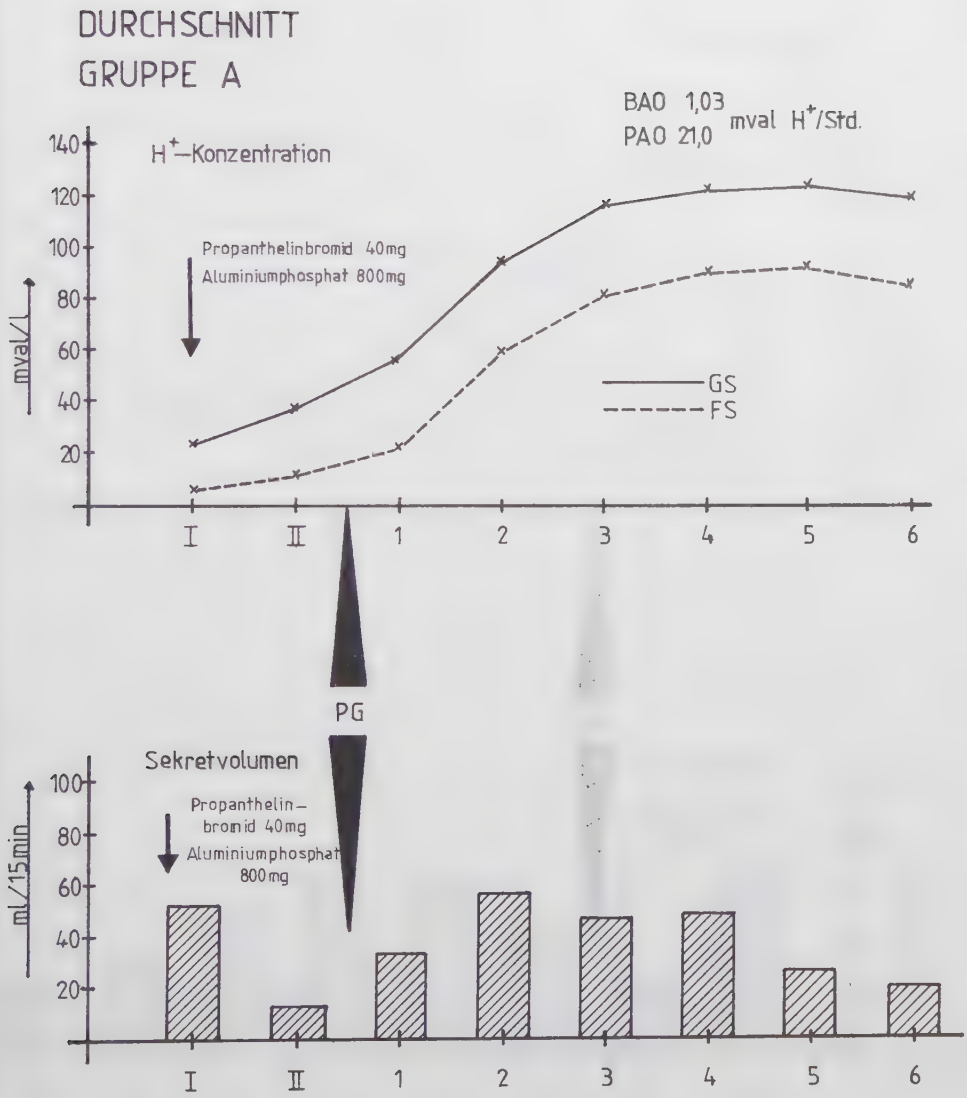

DURCHSCHNITT
GRUPPE A
BAO 1,03
PAO 21,0 mval H+/Std.
H+-Konzentration
mval/l
140
120
100
80
60
40
20
Propanthelinbromid 40mg
Aluminiumphosphat 800mg
GS
FS
I
II
1
2
3
4
5
6
PG
Sekretvolumen
ml/15min
100
80
60
40
20
Propanthelin-
bromid 40mg
Aluminiumphosphat
800mg
I
II
1
2
3
4
5
6

Abb. B

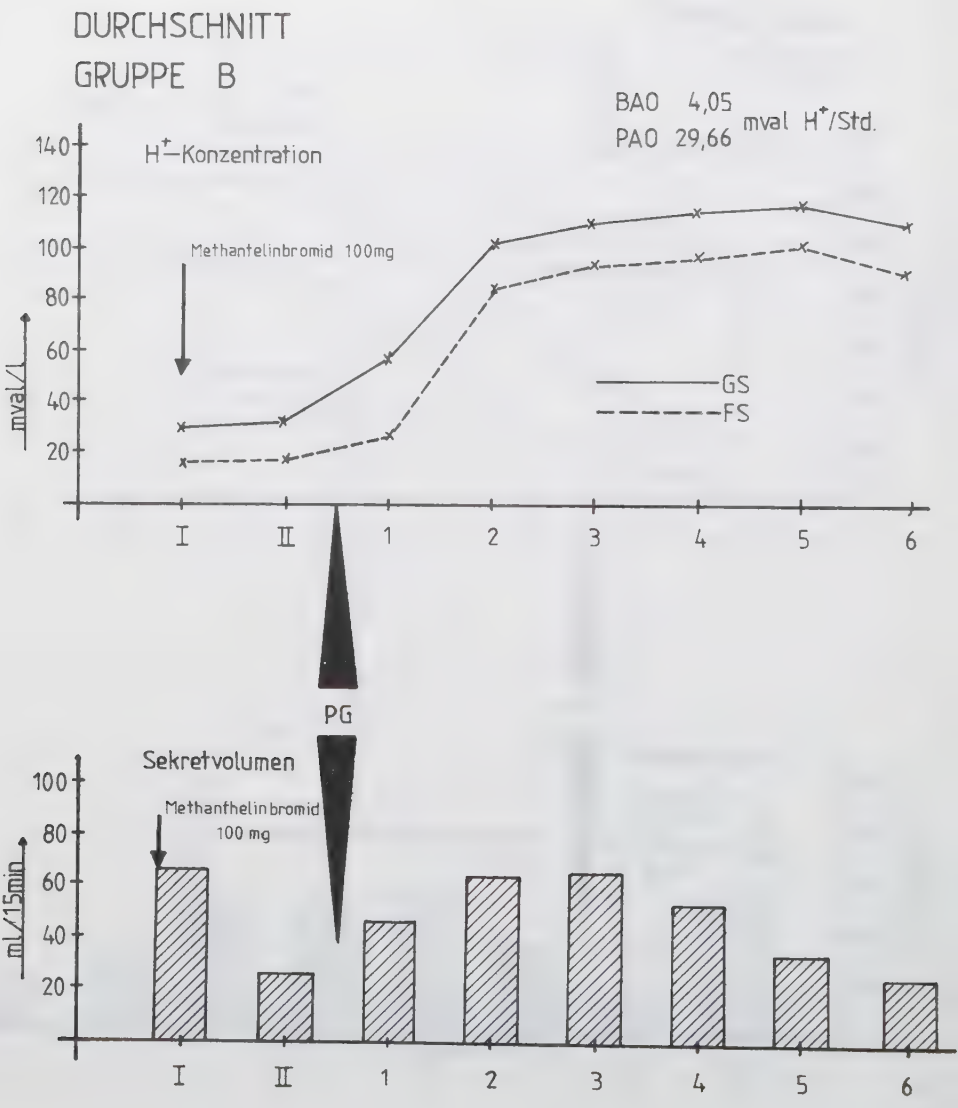

DURCHSCHNITT
GRUPPE B
BAO 4,05
PAO 29,66
mval H+/Std.
H+-Konzentration
Methantelinbromid 100mg
mval/l
140
120
100
80
60
40
20
GS
FS
I
II
1
2
3
4
5
6
PG
Sekretvolumen
Methanthelinbromid
100 mg
ml/15min
100
80
60
40
20
I
II
1
2
3
4
5
6

Abb. C

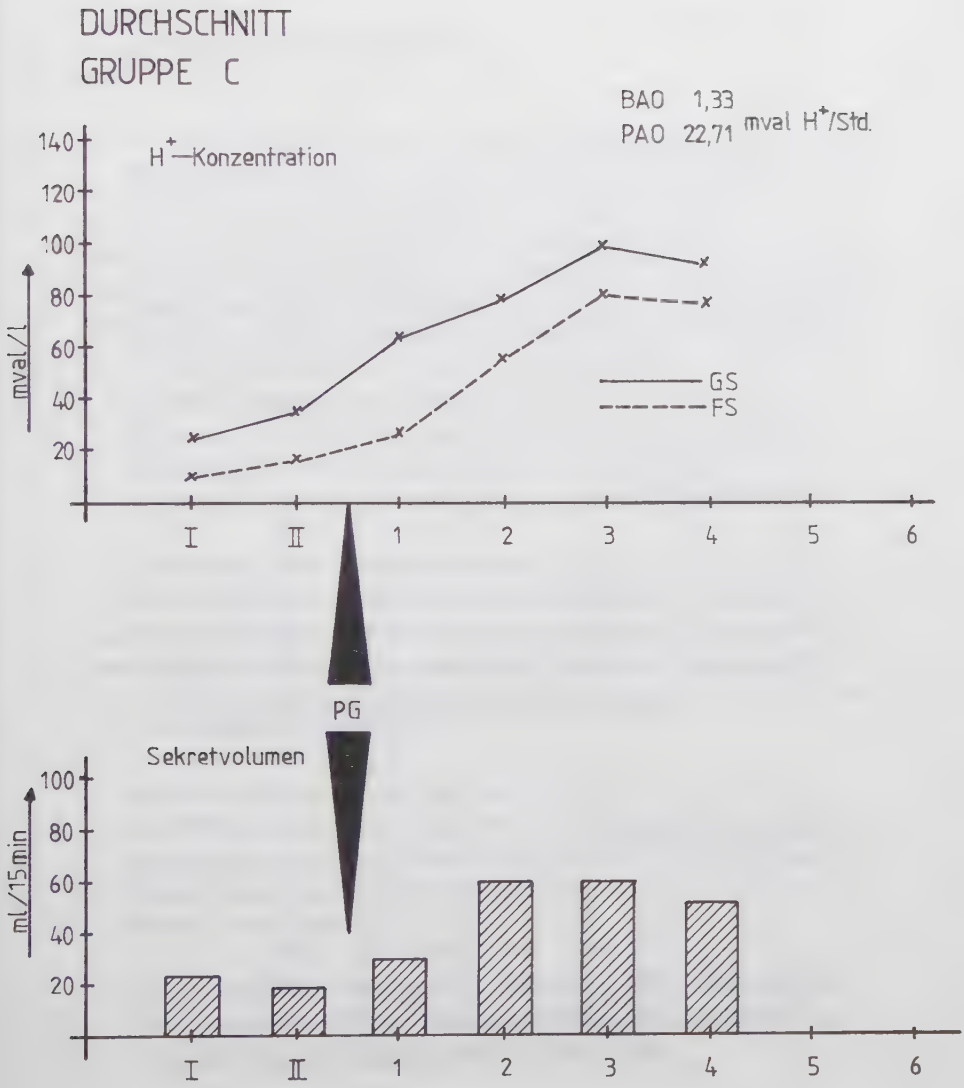

DURCHSCHNITT
GRUPPE C
BAO 1,33
PAO 22,71 mval H+/Std.
H+—Konzentration
mval/l
140
120
100
80
60
40
20
GS
FS
I
II
1
2
3
4
5
6
PG
Sekretvolumen
ml/15 min
100
80
60
40
20
I
II
1
2
3
4
5
6

Abb. D

V. ERGEBNISSE

Mittelwerte der Gruppe A

	I	II	1	2	3	4	5	6
ml	51,5	11,3	33,0	57,6	47,6	48,0	26,4	19,4
FS in mval/l	6,2	12,5	23,9	59,9	81,2	89,5	91,0	85,3
GS in mval/l	25,9	38,3	55,1	93,4	115,2	121,7	124,3	119,0

BAO 1,03 mval H^+/Std., PAO 21,0 mval H^+/Std.

Mittelwerte der Gruppe B

	I	II	1	2	3	4	5	6
ml	67,8	26,2	47,6	64,9	65,2	54,7	35,0	25,9
FS in mval/l	16,1	18,6	37,7	85,7	93,5	97,7	100,3	90,3
GS in mval/l	30,4	33,0	56,0	102,7	109,9	114,6	116,4	108,7

BAO 4,05 mval H^+/Std., PAO 29,66 mval H^+/Std.

Mittelwerte der Gruppe C

	I	II	1	2	3	4
ml	23,9	19,4	29,3	59,6	59,1	52,3
FS in mval/l	10,3	17,7	28,3	57,1	81,7	79,2
GS in mval/l	24,7	35,9	65,5	79,2	100,4	94,1

BAO 1,33 mval H^+/Std., PAO 22,71 mval H^+/Std.

1. Ergebnis der Gruppenuntersuchung

Die durchschnittliche Magensaftproduktion der Gruppe A beträgt 36,6 ml/15 min. Der höchste Wert von 57,6 ml/15 min. ergibt sich in Fraktion 2. Von einem hohen Wert des Nüchternleersekrets in I fällt das Volumen in II stark ab, um in der Fraktion 1 wieder deutlich anzusteigen und bei 2 das Maximum zu erreichen. In 3 und 4 sind die Werte fast gleich und fallen dann deutlich ab. Die durchschnittliche Konzentration der freien Säure zeigt in Gruppe A folgendes Bild: von 6,2 mval H^+/l in Fraktion 1 erfolgt ein Anstieg bis auf 91,0 mval H^+/l in Fraktion 5.

Bei der Bestimmung der Gesamtsäure zeigt sich ein ähnlicher Kurvenverlauf: Die Fraktion 1 zeigt mit 25,9 mval H^+/l den niedrigsten durchschnittlichen Wert. Auch hier wird in Fraktion 5 mit 124,3 mval H^+/l das Maximum erreicht. Der BAO-Wert beträgt 1,03 mval H^+/Std., der PAO-Wert 21,0 mval H^+/Std.

In der Gruppe B beträgt die durchschnittliche Magensaftproduktion 48,4 ml/15 min. Die Messung der Sekretvolumina ergibt ein erstes Maximum in Fraktion 1 mit 67,8 ml/15 min. Daraufhin sinkt die Sekretproduktion ab und erreicht in 2 bzw. 3 mit 64,9 bzw. 65,2 ml/15 min. ein zweites Maximum. In den Fraktionen 4 bis 6 sinkt die Magensaftproduktion dann wieder ab, und zwar recht kontinuierlich um jeweils ca. 10 ml/15 min.

Die Messung der Konzentration der freien Säure ergibt in I und II mit 16,15 mval H^+/l und 18,68 mval H^+/l Durchschnittswerte knapp über der oberen Normgrenze. Nach der Pentagastrin-Stimulierung steigen die Säurekonzentrationen erheblich an und erreichen in Fraktion 5 mit 100,3 mval H^+/l ein Maximum durchaus im Normbereich.

Die Kurve der Gesamtsäurekonzentration geht hierzu fast parallel mit dem Anstieg nach der maximalen Stimulierung und dem Gipfel in Fraktion 5, der mit 116,4 mval H^+/l ebenfalls noch im Normbereich liegt.

BAO ist mit einem Durchschnittswert von 4,05 mval H^+/Std. ebenso erhöht gegenüber der Norm wie der PAO-Wert mit 29,66 mval H^+/l.

Die Vergleichsgruppe C zeigt eine durchschnittliche Magensaftproduktion von 40,6 ml. Der niedrigste Wert ergibt sich in Fraktion II mit 19,4 ml/15 min. Das Maximum wird in Fraktion 2 mit 59,6 ml/15 min. erreicht.

Die durchschnittliche Konzentration der freien Säure steigt von 10,3 mval H^+/l in Fraktion I bis zum Maximum von 81,9 mval H^+/l in Fraktion 3 an. Dann fällt sie leicht ab.

Ein ähnlicher Verlauf ergibt sich bei der Gesamtsäurekonzentration: Von dem mit 24,7 mval H^+/l niedrigsten Wert in Fraktion I steigt die Konzentration an bis zu 100,5 mval h^+/l in Fraktion 3. Darauf erfolgt ein leichter Abfall.

Der BAO-Wert dieser Gruppe beträgt 1,38 mval H^+/Std., der PAO-Wert 22,71 mval H^+/Std.

2. Zusammenfassung des Ergebnisses

Durch die Applikation von Propanthelinbromid und Aluminiumphosphat (Gruppe A) bzw. Methanthelinbromid (Gruppe B) wird im Verhältnis zum Vergleichskollektiv (Gruppe C) keine Minderung des Sekretvolumens und auch nicht der Konzentration von freier Säure und Gesamtsäure erzielt. Auch die Anstiegssteilheit der Säurekonzentrationen nach maximaler Stimulierung ist in den Gruppen A und B deutlicher ausgeprägt. Hinsichtlich der basalen und maximalen Sekretionsleistung liegt die Gruppe A im Bereich der Vergleichsgruppe, die Gruppe B jedoch deutlich höher. Somit läßt sich bei den Gruppen A und B keine deutliche medikamentöse Beeinflussung nachweisen.

VI. DISKUSSION

1. Diskussion der Methode

Das Untersuchungsverfahren ist wie jede Entnahme von Verdauungssekret aus Magen bzw. Duodenum mit erheblichen Fehlerquellen behaftet (in das Duodenum abfließendes Magensekret, Reizwirkung der Sonde, verschluckter Speichel, um nur einige zu nennen).

Hinzu kommt, daß die Patienten nicht hinsichtlich ihres Sekretionsverhaltens vergleichbar sind. Die meisten wären auch, wollte man eine häufigere Sondierung durchführen, um ein homogenes Probandengut untersuchen zu können, mit einer häufigeren Sondierung überfordert. Entsprechend blieb nur die Möglichkeit, auf die Untersuchung einer Patientengruppe zu verzichten und drei Versuchsgruppen zu bilden, welche zur Pentagastrin-Stimulation mit verschiedenen oder keinem Medikament belastet wurden.

Zur fraktionierten Magensaftanalyse sind keine weiteren Erklärungen erforderlich, da es sich um ein bekanntes und in der Klinik eingeführtes diagnostisches Verfahren handelt. Es bleibt nur zu bemerken, daß die Absauge durch ein automatisches Gerät erfolgte, und die Bestimmungen vom gleichen Untersucher vorgenommen worden sind. Damit können äußere Fehlerquellen als weitgehend ausgeschlossen gelten.

Auf die Kontrolle der Sondenlage mit Hilfe einer Durchleuchtung wurde bewußt verzichtet, da erst nach sicherer Aspiration sauren Mageninhalts die Stimulation mit Pentagastrin vorgenommen wurde.

2. Diskussion der Befunde

Entgegen der Erwartung, insbesondere aufgrund ihrer klinischen Wirkung, zeigen die beiden verwendeten Stoffpräparationen, Propathelinbromid mit Aluminiumphosphat und Methanthelinbromid, keine wesentliche Wirkung auf Sekretionsleistung und Säurekonzentration, wenn man mit dem Ergebnis der Gruppenuntersuchung unbehandelter Patienten vergleicht (siehe dazu Abbildung B, C, D). Auch die Volumensekretion wird durch die Zugabe der Wirksubstanzen gegenüber dem Verhalten einer Vergleichsgruppe nicht sicher verändert. Diese Befunde, welche im Widerspruch zur klinischen Angabe der Patienten stehen, unter Einwirkung der geprüften Substanzen eine Erleichterung bzw. eine Linderung von Schmerzbeschwerden zu erfahren, lassen erkennen, daß die Säureproduktionshemmende-Wirkung eines Präparates nicht ohne weiteres gleichgesetzt werden darf seiner klinischen Wirksamkeit und damit seiner Verwendbarkeit für Zwecke der Schmerzlinderung. Dieser festgestellte Unterschied ist nicht auf die verwendeten Substanzen beschränkt (31, 34, 45). Leider gibt es zu diesem Zusammenhang keine systematischen Untersuchungen, während gerade in letzter Zeit Säure-Bindungsvermögen und Haftfähigkeit von magenwirksamen Substanzen sehr intensiv untersucht werden (49). Umgekehrt haben DAHLIN (50) und ZEPF (51) bei Verwendung von Antazida-Aminosäurengemischen nachgewiesen, daß eine deutliche Änderung der Säureproduktion eintritt, ohne daß die Patienten auch nur irgendwelche Veränderungen des Befindens feststellen.

Im ganzen muß aufgrund des Ergebnisses geschlossen werden, daß die Bestimmung der Säureproduktionsleistung bzw. der Säurekonzentration im fraktioniert ausgehobenen Magensaft kein brauchbares Verfahren darstellt, die bessere oder geringere klinische Wirksamkeit eines magenwirksamen Mittels zu objektivieren. Aufgrund der mitgeteilten Gruppenwerte ist nicht einmal sicher, daß eine Säureproduktionsänderung über eine veränderte Vaguswirkung zustande kommt, weil eine Vagusdämpfung zweifellos auch eine Minderung der Säuresekretion hätte bewirken müssen. Das Ergebnis muß deshalb als reiner lokaler Effekt eingestuft

werden, der nicht näher aufgeschlüsselt werden kann, weshalb auch eine vorübergehende anaesthetisch-toxische Wirkung nicht auszuschließen ist. Dem klinischen Befund einer Beschwerdebesserung ohne entscheidende Säureproduktionsänderung würde eine solche Annahme nicht widersprechen.

3. Praktische Bedeutung der erhaltenen Befunde

Die vorliegende Arbeit ergab, daß sich die Säureproduktionsprüfung mit Hilfe der fraktionierten Magensaft-Analyse nicht für die Beurteilung der Wirkungsstärke jedes magenwirksamen Mittels eignet, da der klinisch nachgewiesenen Wirksamkeit beider hier verwendeten Stoffe keine entsprechende Sekretionsänderung im Pentagastrintest zugeordnet werden kann.

VII. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG

In einer Vergleichsuntersuchung an drei Patientengruppen zu je 20 Personen konnte gezeigt werden, daß zwei klinisch auf Magenbeschwerden deutlich dämpfend wirkende Stoffzubereitungen die während der Einwirkung durchgeführte Magensaftanalyse hinsichtlich Säuresekretionsleistung und Säurekonzentration nicht verändern. Entsprechend wird darauf hingewiesen, daß sich der Pentagastrintest für die Objektivierung einer Wirkung und für die Beurteilung einer besseren Wirksamkeit nicht eignet.

Herrn Prof. Dr. L. Maiwald danke ich für die Überlassung des Themas wie auch für den stetigen Rat und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H.A. Kühn darf ich für die Möglichkeit danken, in der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg die vorliegende Arbeit durchführen zu können.

Mein Dank gilt auch Frau Helene Nowotny für ihre ständige Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. DEMLING, L.:
Der kranke Magen.
Urban und Schwarzenberg. München - Berlin - Wien, 1970

2. THOMAS, J.E.:
Gastric emptying.
In: The stomach, Hg.: Thompson Ch., D. Berkowitz, E. Polish, Grune und Stratton, New York - London, 1967

3. LANDOIS-ROSEMANN:
Physiologie des Menschen.
Urban und Schwarzenberg, München, 1950

4. ANDERSSON, S.:
Bulbogastrone, Enterogastrone, GIP, Motilin and VIP.
In: Die Oberbaucheinheit, Hg.: Demling, L., F.K.
Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1974

5. JACOBSON, E.D., LINFORD, R.H., GROSSMAN, M.I.:
Gastric secretion in relation to mucosal blood flow studied by a clearance technic.
J. clin. Invest. 45: 1, 1966

6. DEMLING, L., WACHSMANN, F.:
Neue Methoden zur Messung von Durchblutungsänderungen an der Magenschleimhaut.
Dtsch. med. Wschr. 19: 944, 1961

7. DEMLING, L.:
Klinische Gastroenterologie.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1973

8. BUDDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie.
Walter De Gryter Verlag, Berlin - New York, 1977

9. EDKINS, J.S.:
On the chemical mechanism of gastric secretion.
Proc.R.Soc., Ser. B 76: 376, 1905

10. GREGORY, R.A., TRACY, H.J.:
The preparation and properties of gastrin.
J. Physiol. 156: 523 - 543, 1961

11. REED, J.D., SANDERS, D.J., THORPE, V.:
The effect of splanchnic nerve stimulation on gastric acid secretion and mucosal blood flow in the anaesthetized cat.
J. Physiol. 214: 1., 1971

12. MAIWALD, L.:
Gastroenterologie u. Stoffwechsel. Erweiterte Verfahren der Magenfunktionsdiagnostik.
Thieme-Verlag, Stuttgart, 1973

13. DOMSCHKE, W.:
Bedeutung der gastrointestinalen Hormone für die gastroenterologische Praxis.
Vortrag, 12. Kurs für praktische Gastroenterologie, Erlangen, Okt. 1977

14. MAIROSE, U.B., CLASSEN, M.:
Wissenswertes über Gastrin.
Therapiewoche 28: 7049, 1978

15. MIEDERER, S.E., DEYHLE, P., OTTENJANN, R.:
Gegenseitiger Einfluß intestinaler Hormone auf die Magensekretion.
Med. Welt 21: 1865, 1970

16. MARTINI, G.A., SCHMIDT-WILCKE, H.A.:
Magen.
In: Klinische Pathophysiologie, Hg. Siegenthaler, W., Thieme-Verlag, Stuttgart, 1976

17. HALTER, F., BARBEZAT, G.O., VAN HOORN-HICKMAN, R., HÄCKI, W.H.:
Spielt die Leber bei der Inaktivierung von Gastrinen und von Sekretin eine Rolle?
Schweiz. med. Wschr. 108: 1091, 1978

18. LORENZ, W.:
Zur Frage einer physiologischen Funktion von Histamin im Verdauungstrakt.
Münch. med. Wschr. 111: 2527, 1969

19. HIRSCHOWITZ, B.I., SACHS, G., HUTCHINSON, G.:
Lack of potentiation or synergion between histamine and pentagastrin in the fistula dog.
Amer. J. Physiol. 224: 509, 1973

20. HENTSCHEL, E.:
Histamin-H_2-Rezeptor-Antagonismus.
In: Ulcus-Therapie, Hg. Blum, A.L., Siewert, I.R.,
Berlin - Heidelberg - New York, 1978

21. JOHNSON, L.R., GROSSMAN, M.I.:
Characteristics of inhibition of gastric secretion by secretin.
Amer. J. Physiol. 217: 1404, 1969

22. VOSS, H., HERRLINGER, R.:
Taschenbuch der Anatomie, III.
Gustav Fischer Verlag, Jena, 1964

23. MARTINSON, J.:
The efferent vagal control of the stomach.
Acta Physiol. Scand. 65: 3, 1965

24. DAVENPORT, H.W.:
Physiologie der Verdauung.
F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart - New York, 1971

25. MOLL, H., FLINT, E.R.:
The depressive influence of the sympathetic nerves on gastric acidity.
Br. J. Surgery 16: 283, 1928

26. JACOBSON, E.D.:
Comparison of prostaglandin E_1 and norepinephrine on the gastric mucosal circulation.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 133: 516, 1970

27. MARTINSON, J.:
The effect of graded vagal stimulation on gastric motility, secretion and blood flow in the cat.
Acta Physiol. Scand. 65: 300, 1965

28. SWAN, K.G., JACOBSON, E.D.:
Gastric blood flow and secretion in conscious dogs.
Amer. J. Physiol. 212: 891, 1967

29. MUTSCHLER, E.:
Arzneimittelwirkungen.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart, 1975

30. LEYDHECKER, W.:
Grundriß der Augenheilkunde.
Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New York, 1976

31. WOLF, F.:
Wert der Antazida, Fermentpräparate und Anticholinergika für die Behandlung von Magenerkrankungen.
Bibl. gastroent., Vol. 5: 185, 1962

32. HENNING, N.:
Wandlungen in der medikamentösen Ulkustherapie.
Münch. med. Wschr. 110: 1049, 1968

33. WALAN, A.:
Studies on peptic ulcer disease with special reference to the effect of L-hyoscyamine.
Acta Med. Scand., Suppl. 516, 1970

34. KAYE, M.D., BECK, P., RHODES, J., SWEETNAM, P.M.:
Gastric acid secretion in patients with duodenal ulcer treated for one year with anticholinergic drugs.
Gut 10: 774, 1969

35. HOLTERMÜLLER, K.H., BOHLEN, E., CASTRO, M., WEIS, H.J.:
Überlegungen zur Therapie mit Antacida.
Med. Klinik 72: 1229, 1977

36. PIPER, D.W., FENTON, B.H.:
pH-stability and activity curves of pepsin with special reference to their clinical importance.
Gut 6: 506, 1965

37. OTTENJANN, R.:
Refluxkrankheiten.
Therapiewoche 28: 1142, 1978

38. WENGER, J., HEYMSFIELD, S.:
Adsorption of bile by aluminium hydroxide.
J. Clin. Pharmacol. 14: 163, 1974

39. SCHUMPELICK, V., RAUCHENBERGER, B.:
Duodenogastraler Reflux und Stressulkus.
Dtsch. med. Wschr. 101: 1647, 1976

40. ROSENBERG, S.J., HARRIS, L.D.:
Heartburn and hormones: the mechanism of gastro-esophageal sphincter incompetence.
Gastroenterology 60: 711, 1971

41. LUX, G., LUX, E.:
Klinische Testung von Antazida.
Fortschr. Med. 91: 638, 1973

42. BLACK, J.W., DUNCAN, W.A., DURANT, G.J., GANELLIN, C.R., PARSONS, M.E.:
Definition and antagonism of histamine-H_2-receptors.
Nature 236: 385, 1972

43. SCHULZ, F., SCHIESSEL, R.:
Therapie von Streßulkusblutungen mit Cimetidin.
Dtsch. med. Wschr. 104: 1845, 1979

44. BRUNNER, H.:
Internistische Ulkustherapie.
Notabene medici 8: 257, 1978

45. IVEY, K.J.:
Anticholinergics: Do they work in peptic ulcer?
Gastroenterology 68: 154 - 166, 1975

46. GRUNER, H.-J., HAMMES, P.H.:
Der Reizmagen.
Therapiewoche 27: 6389, 1977

47. SCHOLTEN, T., FRITSCH, W.-P., MÜLLER, J.E., HENGELS, K.-J.:
Langzeitsuppression der H^+-Sekretion durch Kombination von Cimetidin und Methanthelinbromid.
Dtsch. med. Wschr. 104: 1849, 1979

48. FORTH, W., HENSCHLER, D., RUMMEL, D.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
Bibliographisches Institut, Mannheim, Wien, Zürich, 1975

49. WALDECK, H.-H.:
Klinische Untersuchungen über das Säurebindungsvermögen und die Haftfähigkeit verschiedener Antazida.
Therapiewoche 29: 1666, 1979

50. DAHLIN, C.G.:
Die Beeinflussung der stimulierten Säuresekretion des Magens durch Vorausgabe von Antazidum-Tyrosin.
Inaug. Diss., Med. Fakultät, Universität Würzburg, 1977

51. ZEPF, R.:
Der Einfluß eines Antazidum-Tyrosin-Tryptophan-Gemisches auf die stimulierte Magensäuresekretion.
Inaug. Diss., Med. Fakultät, Universität Würzburg, 1979

LEBENSLAUF

Am 29.7.1953 wurde ich in Passau als viertes von sechs Kindern des praktischen Arztes Dr. med. Anton Dietz und seiner Ehefrau Annemarie, geb. Petermann, geboren.
In Waldkirchen besuchte ich vier Klassen der Volksschule, anschließend drei Jahre lang das Gymnasium Windsbach/Mittelfranken. Danach wechselte ich an das humanistische Gymnasium Leopoldinum in Passau, in dem ich 1972 das Abitur ablegte. Im Wintersemester desselben Jahres begann ich das Studium der Humanmedizin in Würzburg, das ich im Sommersemester 1979 mit dem dritten Teil des Staatsexamens abschloß.
Seit dem 1.7.1979 arbeite ich als Assistenzarzt in der internen Abteilung der Stiftsklinik Augustinum in Bad Windsheim.

Klaus Dietz.